

#2

PCT/JP00/06302

日 本 国 特 許 庁 14.09.00  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/6302

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2000年 3月17日

REC'D 06 NOV 2000

出 願 番 号  
Application Number:

特願2000-081823

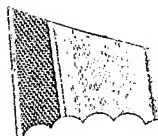
WIPO

PCT

出 願 人  
Applicant (s):

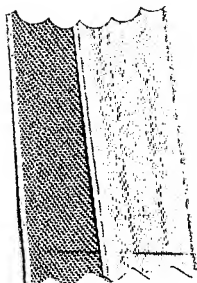
武田薬品工業株式会社

4



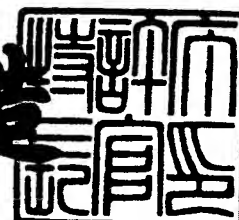
**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月20日



特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3085454

【書類名】 特許願  
【整理番号】 B00043  
【提出日】 平成12年 3月17日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07B 37/02  
【発明の名称】 オキサゾール誘導体の製造法

---

【請求項の数】 15

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市宮之川原1丁目11番1号

【氏名】 多和田 紘之

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市上土室1丁目10番3-804号

【氏名】 大橋 憲彦

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県西宮市若山町6番13-303号

【氏名】 池内 元樹

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第262470号

【出願日】 平成11年 9月16日

【整理番号】 A99193

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

---

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 9721047

【ブルーフの要否】 要

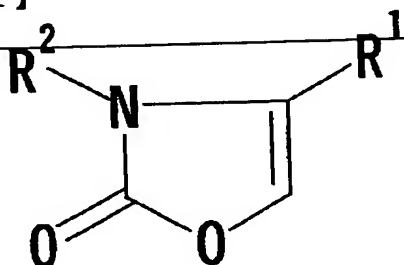
【書類名】 明細書

【発明の名称】 オキサゾール誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

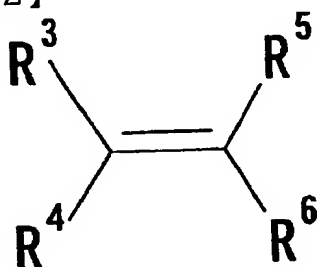
【請求項1】 式

【化1】



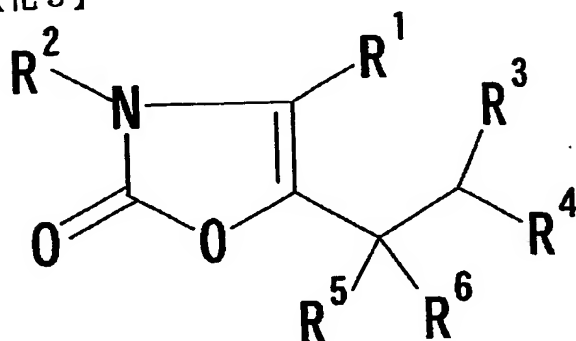
【式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す】で表される化合物またはその塩と式

【化2】



【式中、 $R^3$ は電子吸引基を、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す】で表される化合物またはその塩とを酸または塩基の存在下に反応させることを特徴とする、式

【化3】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項2】  $R^1$  および  $R^2$  がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の製造法。

【請求項3】  $R^1$  が置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基である請求項1記載の製造法。

【請求項4】  $R^1$  が置換されていてもよいフェニル基である請求項1記載の製造法。

【請求項5】  $R^2$  が水素原子である請求項1記載の製造法。

【請求項6】  $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の製造法。

【請求項7】  $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  が水素原子である請求項1記載の製造法。

【請求項8】  $R^3$  が  $-CN$ 、 $-COOR^7$  ( $R^7$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または  $-COR^8$  ( $R^8$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) である請求項1記載の製造法。

【請求項9】  $R^3$  が  $-CN$  である請求項1記載の製造法。

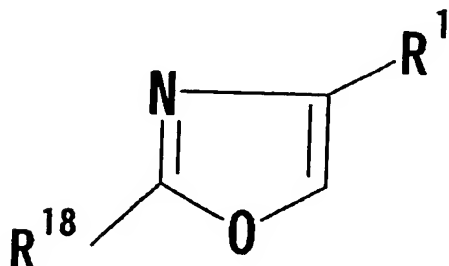
【請求項10】  $R^3$  が  $-COOR^7$  ( $R^7$  は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) である請求項1記載の製造法。

【請求項11】  $R^3$  が  $-COR^8$  ( $R^8$  は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す) である請求項1記載の製造法。

【請求項12】 反応を酸の存在下に行なう請求項1記載の製造法。

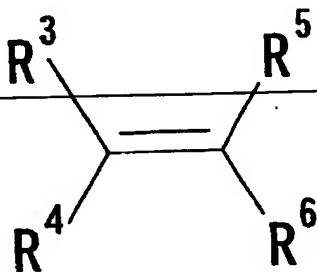
【請求項13】 式

【化4】



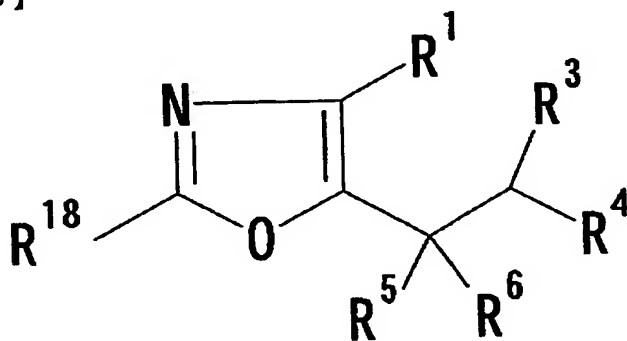
〔式中、 $R^1$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 $R^{18}$ は置換されていてもよいアミノ基を示す〕で表される化合物またはその塩と式

〔化5〕



〔式中、 $R^3$ は電子吸引基を、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩とを酸の存在下に反応させることを特徴とする、式

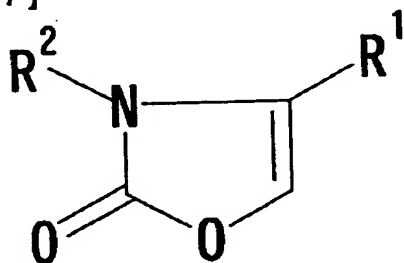
〔化6〕



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

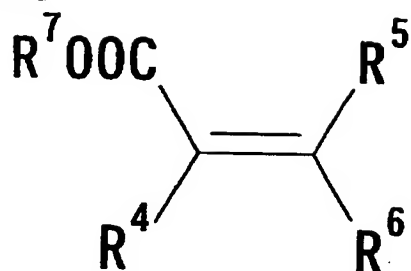
〔請求項14〕式

〔化7〕



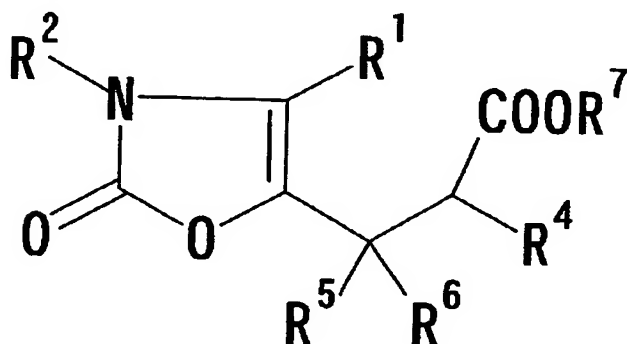
〔式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される化合物またはその塩と式

【化8】



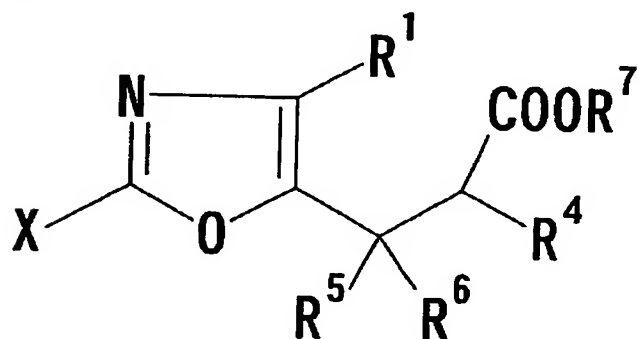
〔式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩とを酸または塩基の存在下に反応させて、式

【化9】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造し、これをハロゲン化反応に付すことによって、式

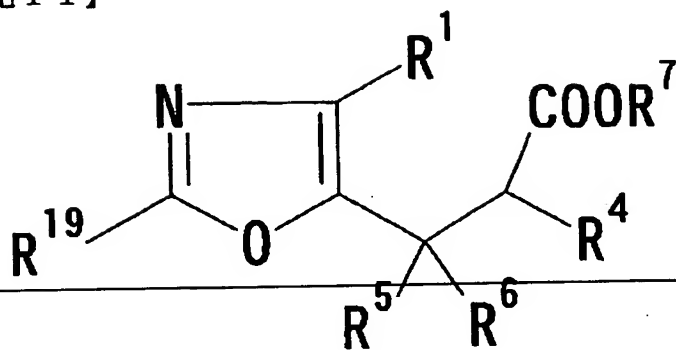
【化10】



〔式中、Xはハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{19}-H$

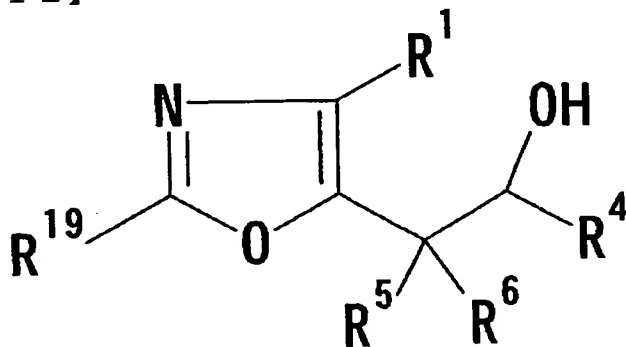
〔 $R^{19}$ は窒素原子を介して結合する、置換されていてもよい含窒素複素環基を示す〕で表される化合物と反応させて、式

【化 1 1】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを還元反応に付して、式

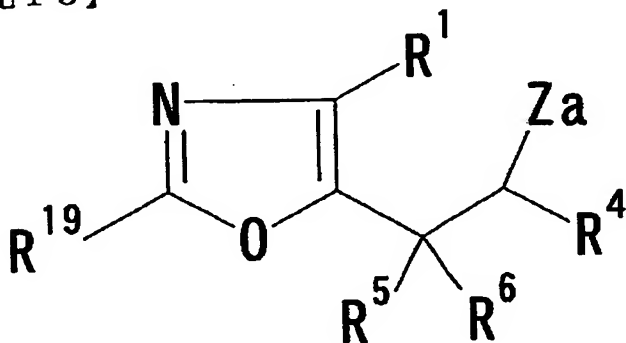
【化 1 2】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{10}SO_2Cl$

[ $R^{10}$ はアルキル基またはアリール基を示す]で表される化合物またはハロゲン化剤と反応させて、式

【化 1 3】



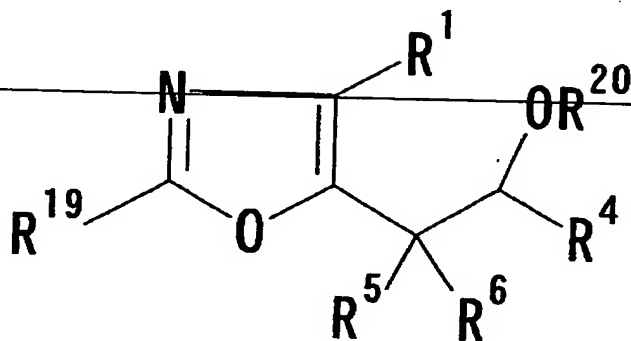
[式中、 $Za$ はハロゲン原子または $-SO_2R^{10}$  ( $R^{10}$ は前記と同意義を示す)を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造



し、これを式： $R^{20}-OH$

〔 $R^{20}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される化合物と反応させることを特徴とする、式

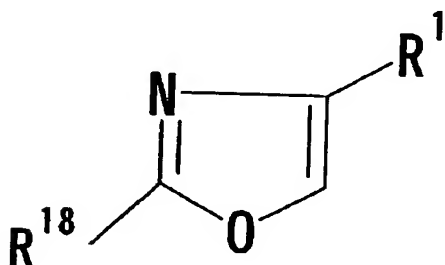
【化14】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

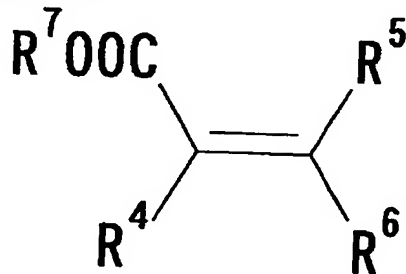
【請求項15】式

【化15】



〔式中、 $R^1$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 $R^{18}$ は置換されていてもよいアミノ基を示す〕で表される化合物またはその塩と式

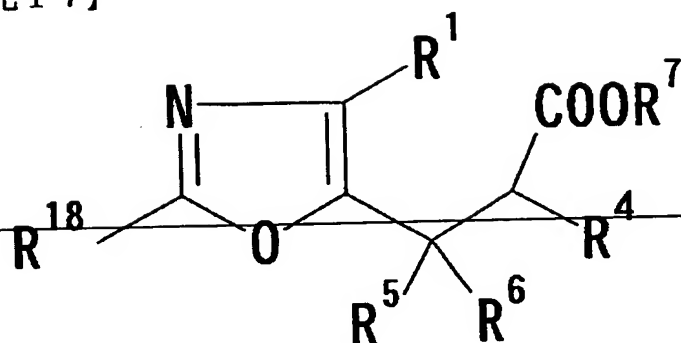
【化16】



〔式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩とを酸の存在下に反応させ

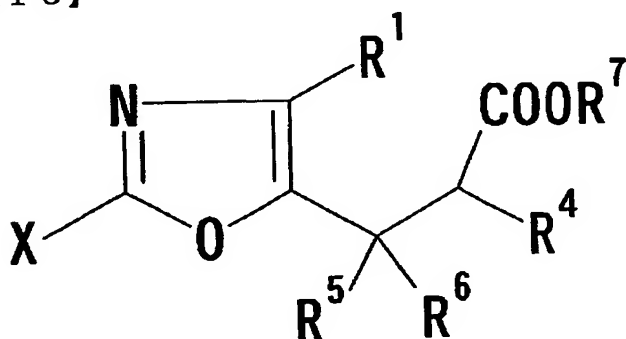
て、式

【化 17】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これをハロゲン化反応に付すことによって、式

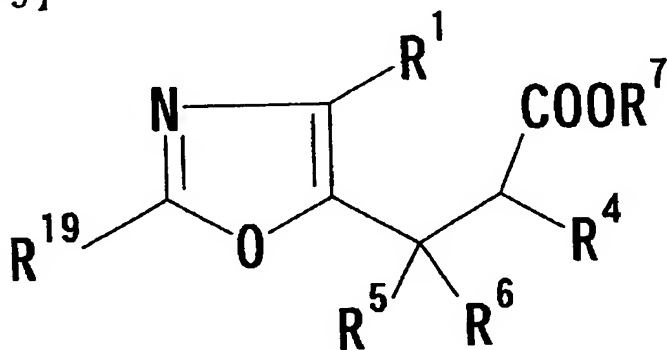
【化 18】



[式中、Xはハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{19}-H$

[ $R^{19}$ は窒素原子を介して結合する、置換されていてもよい含窒素複素環基を示す]で表される化合物と反応させて、式

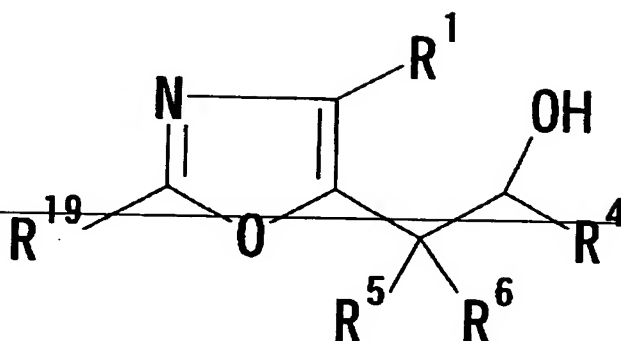
【化 19】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、こ

れを還元反応に付して、式

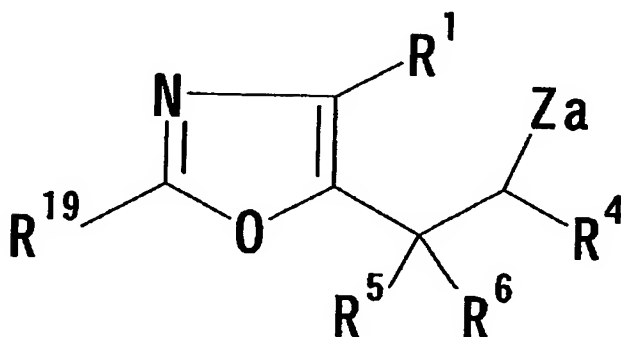
【化 20】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{10}SO_2Cl$

〔 $R^{10}$ はアルキル基またはアリール基を示す〕で表される化合物またはハロゲン化剤と反応させて、式

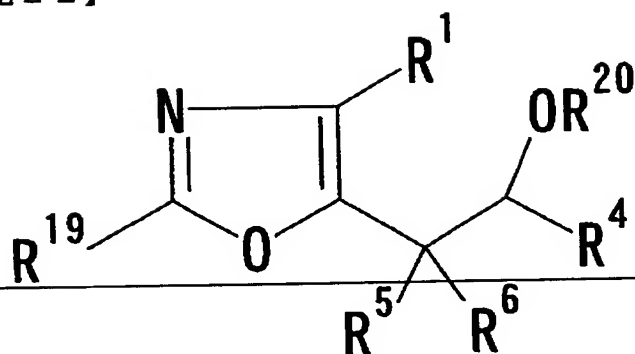
【化 21】



〔式中、Zaはハロゲン原子または $-SO_2R^{10}$  ( $R^{10}$ は前記と同意義を示す)を、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{20}-OH$

〔 $R^{20}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される化合物と反応させることを特徴とする、式

【化 2 2】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

オキサゾールの5位に炭素-炭素結合を生成するための、工業的に有利な製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

オキサゾールの5位に炭素基の結合した化合物の製造法は種々知られているが、大部分はオキサゾール環を構築するまでに、必要な炭素置換基を導入する必要があり、原料に限りがあり、また、その合成にも困難をとまなう。一方、5位が無置換のオキサゾールに、直接炭素-炭素結合を生成する合成方法は、ほとんど知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

以上のことを鑑み、オキサゾール5位への炭素置換基（炭素を介して結合する基）の簡便な導入法の開発は大きな意義を有し、5位が無置換のオキサゾールへの直接的な炭素-炭素結合生成反応を見い出すことは意義深い。

【0004】

【課題を解決するための手段】

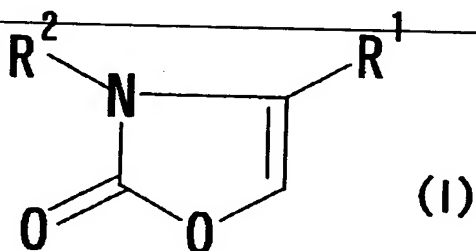
本発明者らは、オキサゾール5位へ炭素置換基を導入するため、鋭意研究を重ねた結果、5位が無置換のオキサゾールとオレフィンとが酸または塩基の存在下

に容易に反応して、オキサゾール 5 位に炭素-炭素結合を生成させることを初めて見出し、この知見に基づいて更に研究を進め、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

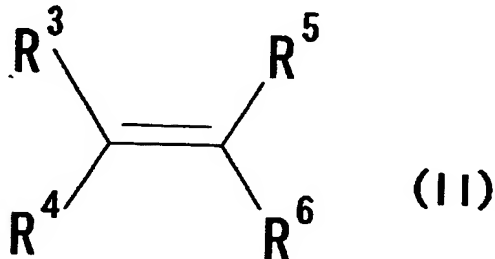
(1) 式

【化 2 3】



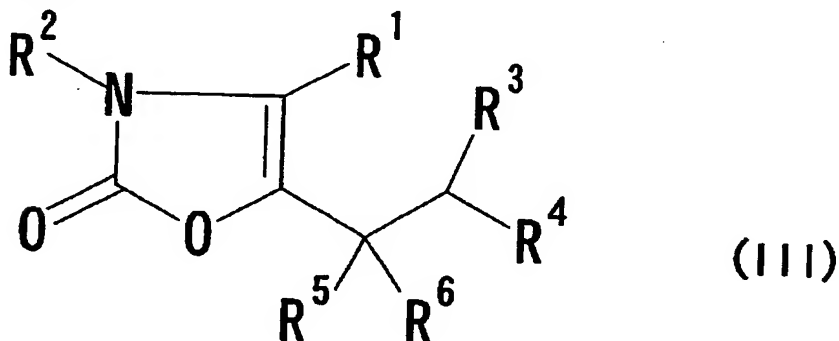
【式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す】で表される化合物またはその塩と式

【化 2 4】



【式中、 $R^3$ は電子吸引基を、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す】で表される化合物またはその塩とを酸または塩基の存在下に反応させることを特徴とする、式

【化 2 5】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩の製造法；

(2)  $R^1$  および  $R^2$  がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基である前記 (1) 記載の製造法；

(3)  $R^1$  が置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基である前記 (1) 記載の製造法；

~~(4)  $R^1$  が置換されていてもよいフェニル基である前記 (1) 記載の製造法；~~

(5)  $R^2$  が水素原子である前記 (1) 記載の製造法；

(6)  $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基である前記 (1) 記載の製造法；

(7)  $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  が水素原子である前記 (1) 記載の製造法；

(8)  $R^3$  が  $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^7$  ( $R^7$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または  $-\text{COR}^8$  ( $R^8$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) である前記 (1) 記載の製造法；

(9)  $R^3$  が  $-\text{CN}$  である前記 (1) 記載の製造法；

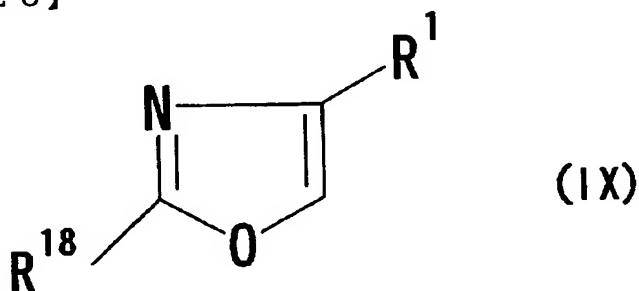
(10)  $R^3$  が  $-\text{COOR}^7$  ( $R^7$  は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) である前記 (1) 記載の製造法；

(11)  $R^3$  が  $-\text{COR}^8$  ( $R^8$  は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す) である前記 (1) 記載の製造法；

(12) 反応を酸の存在下に行なう前記 (1) 記載の製造法；

(13) 式

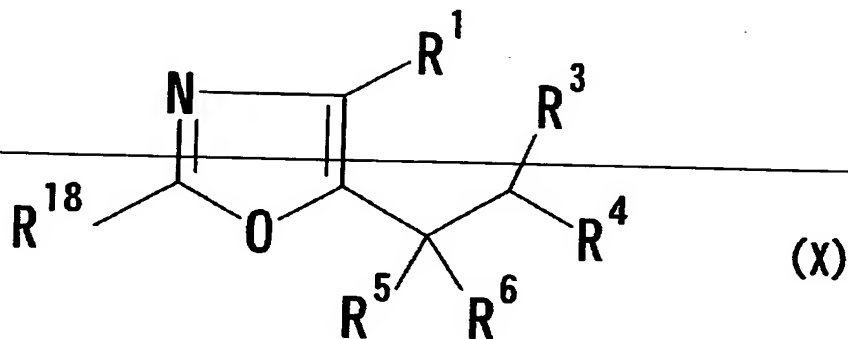
【化 26】



[式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 $R^{18}$  は置換されていてもよいアミノ基を示す] で表される

化合物またはその塩と式 (I I) で表される化合物またはその塩とを酸の存在下に反応させることを特徴とする、式

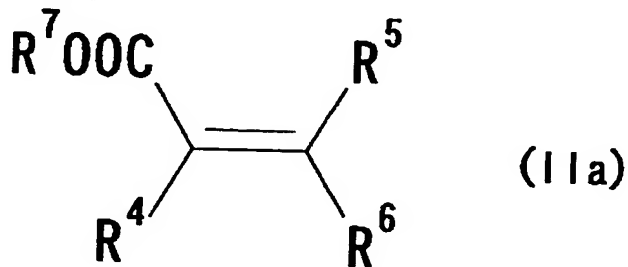
【化 27】



[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造法；

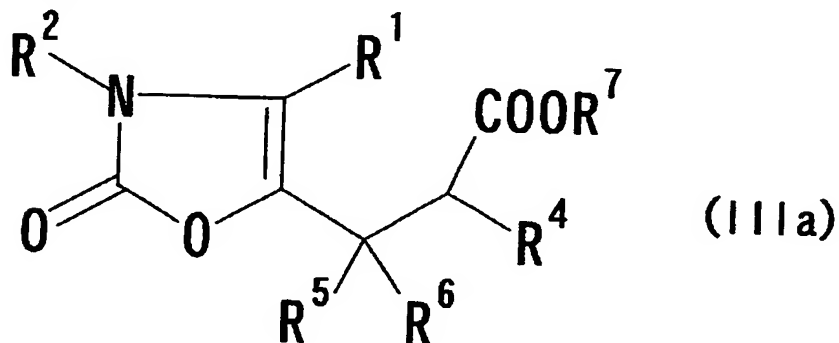
(14) 式 (I) で表される化合物またはその塩と式

【化 28】



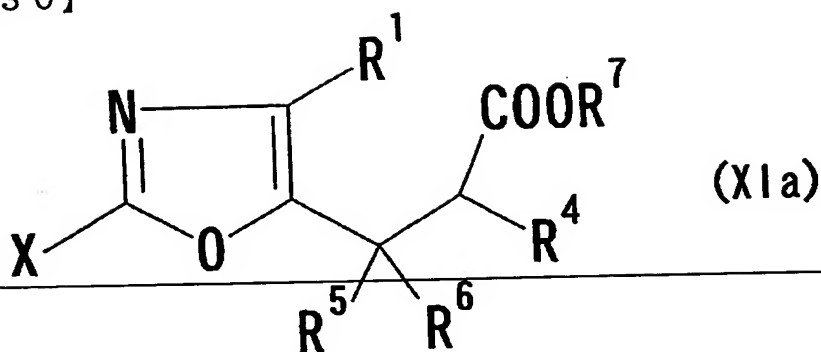
[式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す] で表される化合物またはその塩とを酸または塩基の存在下に反応させて、式

【化 29】



[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を製造し、これをハロゲン化反応に付すことによって、式

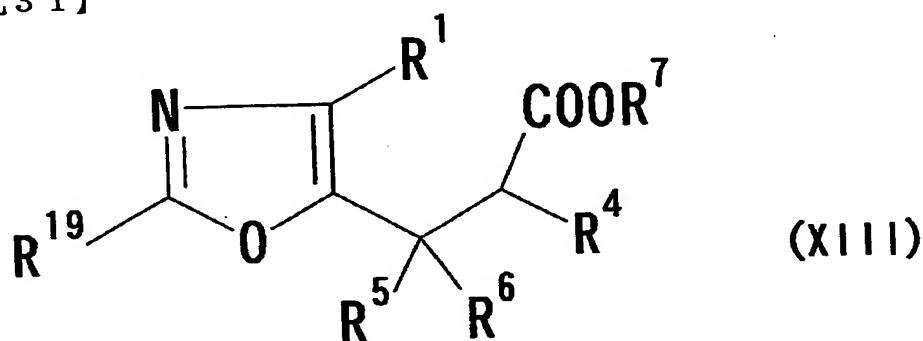
【化 30】



[式中、Xはハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{19}-H$  (XII)

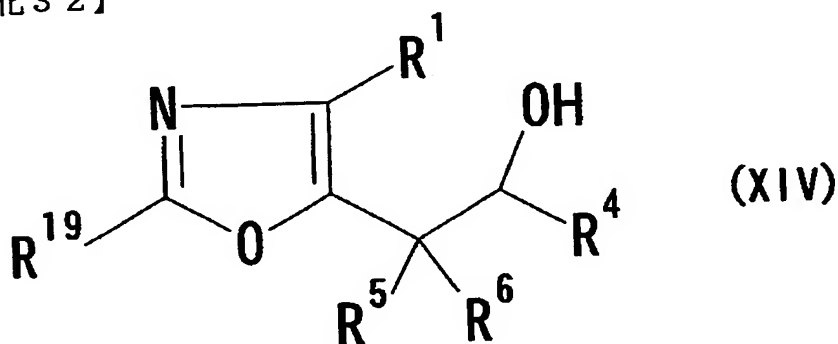
[ $R^{19}$ は窒素原子を介して結合する、置換されていてもよい含窒素複素環基を示す]で表される化合物と反応させて、式

【化 31】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを還元反応に付して、式

【化 32】

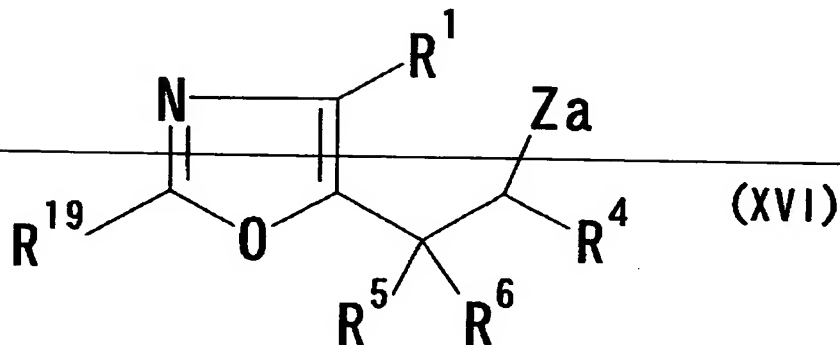


[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{10}SO_2Cl$  (XV)



[ $R^{10}$ はアルキル基またはアリール基を示す]で表される化合物またはハロゲン化剤と反応させて、式

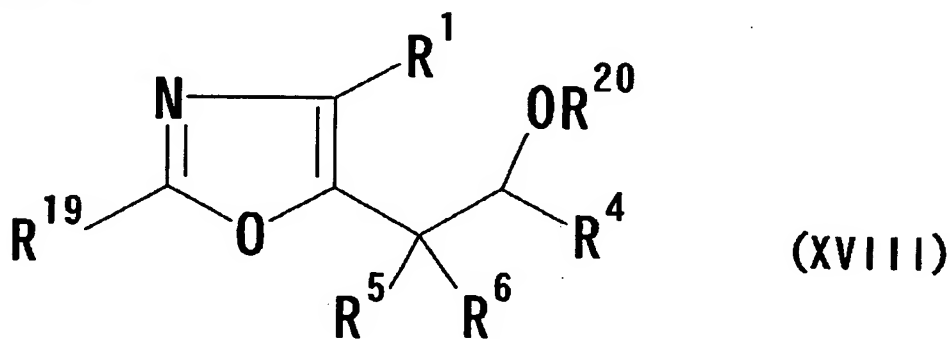
【化33】



[式中、Z aはハロゲン原子または $-SO_2R^{10}$  ( $R^{10}$ は前記と同意義を示す)を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{20}-OH$  (XVII)

[ $R^{20}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す]で表される化合物と反応させることを特徴とする、式

【化34】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法；

(15) 式 (IX) で表される化合物またはその塩と式 (II a) で表される化合物またはその塩とを酸の存在下に反応させて、式 (X a) で表される化合物またはその塩を製造し、これをハロゲン化反応に付すことによって、式 (XI a) で表される化合物またはその塩を製造し、これを式 (XII) で表される化合物と反応させて、式 (XIII) で表される化合物またはその塩を製造し、これを還元反応に付して、式 (XIV) で表される化合物またはその塩を製造し、これを式 (XV) で表される化合物またはハロゲン化剤と反応させて、式 (XVI)

で表される化合物またはその塩を製造し、これを式(XVII)で表される化合物と反応させることを特徴とする、式(XVIII)で表される化合物またはその塩の製造法； などに関する。

## 【0005】

上記した $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ または $R^8$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール(aryl)基、アラルキル基などが挙げられる。

## 【0006】

該脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基（好ましくは、アルキル基）等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキル基（好ましくは、炭素数1～6のアルキル基）、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニル基、例えばビニル、アリル(allyl)、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

## 【 0 0 0 7 】

上記した脂肪族炭化水素基は、置換可能な位置に、同一または異なった 1～5 個（好ましくは 1～3 個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、~~n~~-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）、(iii) ヒドロキシ基、(iv) アミノ基、(v) モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど）、(vi) ニトロ基、(vii) カルボキシル基、(viii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、(ix)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、(x) ベンゾイル基、(xi) フェニル基、(xii) フェノキシ基、(xiii) ベンジルオキシ基などが挙げられる。

## 【 0 0 0 8 】

該脂環式炭化水素基としては、炭素数 3～12 の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基（好ましくは、シクロアルキル基）などが挙げられる。

シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数 3～10 のシクロアルキル基（好ましくは、炭素数 3～8 のシクロアルキル基）、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビスクロ〔2.2.2〕オクチル、ビスクロ〔3.2.1〕オクチル、ビスクロ〔3.2.2〕ノニル、ビスクロ〔3.3.1〕ノニル、ビスクロ〔4.2.1〕ノニル、ビスクロ〔4.3.1〕デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数 3～10 のシクロアルケニル基、例えば 2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4～10のシクロアルカジエニル基、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

#### 【0009】

上記した脂環式炭化水素基は、置換可能な位置に、同一または異なった1～5個（好ましくは1～3個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなど）、(iii) ヒドロキシ基、(iv) アミノ基、(v) モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど）、(vi) ニトロ基、(vii) カルボキシル基、(viii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなど）、(ix)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、(x) ベンゾイル基、(xi) フェニル基、(xii) フェノキシ基、(xiii) ベンジルオキシ基などが挙げられる。

#### 【0010】

該アリール基としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

該アラルキル基としては、 $C_{6-14}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル基、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどが挙げられ、なかでもフェニル- $C_{1-4}$  アルキル基などが好ましい。

#### 【0011】

上記したアリール基およびアラルキル基は、置換可能な位置に、同一または異なった1～5個（好ましくは1～3個）の置換基を有していてもよく、かかる置

換基としては、例えば、(i)  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) カルボキシ基、(v)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(viii)  $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、(ix)  $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）、(x) ベンジルオキシ基、(xi) フェニル基、(xii) ベンゾイル基、(xiii) フェノキシ基、(xiv) アミノ基、(xv) モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど）、(xvi)  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）などが挙げられる。

#### 【0012】

上記した $R^1$ 、 $R^2$ または $R^8$ で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えばピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル等）、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル等）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル等）、ピラジニル（例、2-ピラジニル等）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル等）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル等）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル等）、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル等）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル等）、1, 2, 4-オキサジアゾリル（例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル等）、1, 2, 4-トリアゾリル（例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル等）、1, 2, 3-トリアゾリル（例、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル等）、テトラ

ゾリル（例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル等）、ベンズイミダゾリル（例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル等）、インドリル（例、インドール-1-イル、インドール-3-イル等）、1H-インダゾリル（例、1H-インダゾール-1-イル等）、1H-ピロロ〔2,3-b〕ピラジニル（例、1H-ピロロ〔2,3-b〕ピラジーン-1-イル等）、~~1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジル（例、1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジーン-1-イル等）、1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジル（例、1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジーン-1-イル等）、1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジル（例、1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジーン-1-イル等）、1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピラジニル（例、1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピラジーン-1-イル等）~~などの5ないし10員の芳香族複素環基；およびピロリジニル（例、1-ピロリジニル等）、ピペリジル（例、1-ピペリジル等）、モルホリニル（例、モルホリン-4-イル等）、チオモルホリニル（例、チオモルホリン-4-イル等）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル等）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン-1-イル等）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジーン-3-イル等）、チアゾリジニル（例、チアゾリジーン-3-イル、チアゾリジーン-2-イル等）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジーン-3-イル等）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン-1-イル、イミダゾリン-2-イル等）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン-2-イル等）、チアゾリニル（例、チアゾリン-2-イル等）、オキサジニル（例、オキサジン-2-イル等）等の5ないし7員の非芳香族複素環基等が挙げられるが、芳香族複素環基が好ましく、なかでも、フリル、チエニル、ピリジル、キノリル、イソキノリル等が好ましく用いられる。

### 【0013】

上記した複素環基は、置換可能な位置に、同一または異なった1～5個（好ましくは1～3個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i) ニトロ基、(ii) シアノ基、(iii) カルボキシル基、(iv) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン原子（例えば

、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(vii)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチルなど)、(viii)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)、(ix) ベンジルオキシ基、(x) フェニル基、(xi) ベンゾイル基、~~(xii) フェノキシ基、(xiii) アミノ基、(xiv) モノまたはジ- $C_{1-6}$  アル~~キルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど)、(xv)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど) などが挙げられる。

## 【0014】

また、上述した「炭化水素基」および「複素環基」の置換基としてのベンジルオキシ基、ベンゾイル基、フェニル基およびフェノキシ基は、置換可能な位置に、同一または異なった1~5個 (好ましくは1~3個) の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) ヒドロキシ基、(v) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(vi)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)、(vii)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチルなど)、(viii) ベンジルオキシ基、(ix) アミノ基、(x) モノまたはジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど) などが挙げられる。

## 【0015】

上記した  $R^3$  で示される電子吸引基としては、例えば、 $-CN$ 、 $-COOR^7$  ( $R^7$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-COR^8$  ( $R^8$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) などの他に、アミド化されていてもよいカルボキシル基、ニトロ

基、 $-(SO_m)R^{15}$  (式中、 $m$ は1または2を示し、 $R^{15}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基、 $-PR^{11}R^{12}$  (式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基、 $-(PO)(OR^{13})(OR^{14})$  (式中、 $R^{13}$ および $R^{14}$ はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基などが挙げられるが、なかでも、

$CN$ 、 $COOR^7$  ( $R^7$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $COR^8$  ( $R^8$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) などが好ましい。

前記の「電子吸引基」としての「アミド化されたカルボキシル基」としては、 $-(CO)NR^{16}R^{17}$  (式中、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は互いに結合して隣接する窒素原子とともに5~7員 (好ましくは5~6員) の環状アミノ (例、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンなど) を形成していてもよい) で表される基などが挙げられる。

前記した $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ または $R^{17}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前述の $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

前記の「電子吸引基」としての式 $-PR^{11}R^{12}$ または $-(PO)(OR^{13})(OR^{14})$ で表される基において、 $R^{11}$ および $R^{12}$ あるいは $R^{13}$ および $R^{14}$ は互いに結合して、例えば、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルキレン (例、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルケニレン (例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など) など、好ましくは低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキレン、さらに好ましくは低級 ( $C_{2-4}$ ) アルキレンを形成していてもよく、これらの2価の基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシなどが挙げられる。

上記式中、 $R^1$ および $R^2$ としては、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基などが好ましく、なかでも、 $R^1$ としては、置換さ



れていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基が好ましく、とりわけ、 $R^1$ としては置換されていてもよいフェニル基が好ましい。 $R^1$ は、特に好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（好ましくは塩素）で置換されていてもよいフェニル基である。また、 $R^2$ としては水素原子が好ましい。

上記式中、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ としては、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基などが好ましく、なかでも、水素原子が好ましい。

上記式中、 $R^3$ としては、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^7$  ( $R^7$ は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) または  $-\text{COR}^8$  ( $R^8$ は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す) が好ましく、なかでも、 $-\text{COOR}^7$  ( $R^7$ は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) が好ましい。

#### 【0016】

上記した $R^{18}$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」に関し、置換基としては、前記 $R^1$ 等として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」が挙げられる。 $R^{18}$ は、好ましくは $\text{C}_{1-6}$ アルキル基および $\text{C}_{6-14}$ アリール- $\text{C}_{1-6}$ アルキル基から選ばれる置換基でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ基である。 $R^{18}$ は、さらに好ましくはアミノ基である。

#### 【0017】

本発明では、前記式 (I) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I) と称することがある〕と前記式 (II) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (II) と称することがある〕とを、酸または塩基の存在下に反応させて、前記式 (III) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (III) と称することがある〕を製造する。

本反応に用いられる酸としては、例えば鉱酸類（例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等）、有機酸類（例、酢酸、プロピオン酸、酪酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等）、ルイス酸類（例、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化鉄、塩化チタニウム、ボロントリフルオリド、ボロントリクロリド等）、強酸性樹脂（例、Do

wex 50、Amberlite IR120等)、ポリリン酸、ポリリン酸エステル等が挙げられる。なかでも、鉍酸類が好ましく、とりわけ硫酸が好ましい。

本反応に用いられる塩基としては、例えばアルカリ金属アルコキシド類(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等)、3級アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデック-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)等)、芳香族アミン類(例、ピリジン、ピコリン、キノリン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン等)、強塩基性樹脂(例、Dowex 1、Amberlite IRA400、BioRad AGI等)等が挙げられる。

本反応は、通常溶媒中で行われ、このような溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、メトキシエタノール等)などが用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、前記酸または塩基を溶媒として用いても良い。

化合物(II)の使用量は、化合物(I)に対して1~20当量、好ましくは1~5当量である。また、酸または塩基の使用量は、化合物(I)に対して0.01~30当量、好ましくは、0.05~10当量である。

化合物(I)と化合物(II)との反応は、酸の存在下に行うことが好ましく、この場合、酸の使用量は、化合物(I)に対して0.1~30当量、好ましくは、0.5~10当量である。

反応温度は、通常-30℃~150℃、好ましくは、-10℃~100℃である。

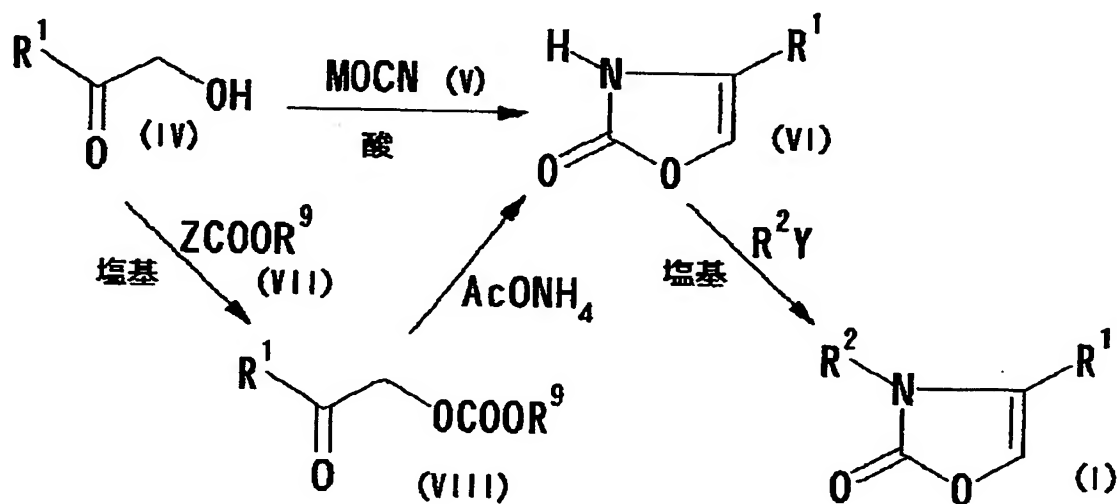
反応時間は、通常0.5時間~24時間、好ましくは、1~10時間である。

かくして得られる化合物 (III) は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、溶媒抽出、結晶化等により容易に単離することができ、再結晶することでさらに高純度の化合物が得られる。

【0018】

本発明の製造法において、原料として用いられる化合物 (I) は、以下に示す方法によって製造することができる。

【化 3 5】



[式中、Mはナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属を、Zはハロゲン原子（例、塩素、臭素等）を、Yはハロゲン原子（例、塩素、臭素等）または $-\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ （ $\text{R}^{10}$ はアルキル基またはアリール基を示す）を、Acはアセチル基を、 $\text{R}^9$ はアルキル基、アラルキル基、アリール基を示す。他の記号は前記と同意義]を表す。

上記式中、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ で示される「アルキル基」としては、前記 $\text{R}^1$ で示される「アルキル基（好ましくは、炭素数1～6のアルキル基）」と同様なものが挙げられる。

上記式中、 $\text{R}^9$ で示される「アラルキル基」としては、前記 $\text{R}^1$ で示される「アラルキル基（好ましくは、 $\text{C}_{6-14}$ アリール- $\text{C}_{1-6}$ アルキル基）」と同様なものが挙げられる。

上記式中、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ で示される「アリール基」としては、前記 $\text{R}^1$ で示される「アリール基（好ましくは、炭素数6～14のアリール基）」と同様なもの

が挙げられる。

### 【0019】

まず、化合物(IV)と化合物(V)とを酸の存在下に反応させ、化合物(VI)を製造する。反応は通常溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばアルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、メトキシエタノール等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)などが用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

酸としては、例えば有機酸類(例、酢酸、プロピオン酸、酪酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等)、鉱酸類(例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等)等が用いられる。

化合物(V)の使用量は、化合物(IV)に対して、1~10当量、好ましくは1~5当量である。また、酸の使用量は、化合物(V)に対して、1~30当量好ましくは、1~10当量である。

反応温度は、通常-10℃~120℃、好ましくは、-5℃~90℃である。

反応時間は、通常0.5時間~72時間、好ましくは、1~36時間である。

### 【0020】

化合物(VI)は、化合物(IV)と化合物(VII)とを塩基の存在下に反応させて、化合物(VIII)を製造し、さらに化合物(VIII)を酢酸アンモニウムと反応させることによっても製造することができる。

化合物(IV)と化合物(VII)との反応は、通常溶媒中、塩基の存在下に行われる。本溶媒は、反応を阻害しない限りいかなる溶媒でもよく、例えばハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、

トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

塩基としては、例えば3級アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルフォリン等)、芳香族アミン類(例、ピリジン、ピコリン、キノリン等)、炭酸アルカリ金属(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、水酸化アルカリ金属(例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等)などが用いられる。

化合物(VII)及び塩基の使用量は、化合物(IV)に対して、それぞれ1~5当量、好ましくは1~3当量である。

反応温度は、通常-30℃~100℃、好ましくは、-15℃~60℃である。

反応時間は、通常15分間~24時間、好ましくは、0.5~12時間である。

#### 【0021】

ついで化合物(VIII)を酢酸アンモニウムと反応させて化合物(IV)を製造する。本反応も溶媒中で行われる。該溶媒は、反応を阻害しない限りいかなる溶媒でもよく、例えばハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、弱酸を溶媒として用いても

よく、このような弱酸としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等が用いられる。またこれら弱酸と上述の溶媒との混合溶媒を反応に用いてもよい。

酢酸アンモニウムの使用量は、化合物 (VIII) に対して、1～20 当量、好ましくは 1～10 当量である。

反応温度は、通常  $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は、通常 15 分間～24 時間、好ましくは、0.5～12 時間である

#### 【0022】

こうして得られた化合物 (VI) は、本発明の原料に用いられる他、塩基の存在下、N-アルキル化して化合物 (I) を製造するための原料として用いることもできる。本反応条件は、化合物 (VIII) を製造した時の製造条件、またはそれに準ずる方法が当てはめられる。また、塩基としては、後述の化合物 (IV) とシアナミド化合物との反応において例示する塩基が用いられる。

#### 【0023】

本発明では、前記式 (IX) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (IX) と称することがある〕と化合物 (II) とを、酸の存在下に反応させて、前記式 (X) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (X) と称することがある〕を製造する。

本反応に用いられる酸としては、前記化合物 (I) と化合物 (II) との反応において例示した酸が挙げられる。なかでも、ルイス酸類が好ましく、とりわけ塩化チタニウムが好ましい。

本反応は、通常溶媒中で行われ、このような溶媒としては、前記化合物 (I) と化合物 (II) との反応において例示した溶媒が用いられる。また、場合によっては使用する酸を溶媒として用いても良い。

化合物 (II) の使用量は、化合物 (IX) に対して 1～20 当量、好ましくは 1～5 当量である。また、酸の使用量は、化合物 (IX) に対して 0.1～30 当量、好ましくは、0.5～10 当量である。

反応温度および反応時間は、前記化合物 (I) と化合物 (II) との反応と同様である。

かくして得られる化合物(X)は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、溶媒抽出、結晶化等により容易に単離することができ、再結晶することでさらに高純度の化合物が得られる。

【0024】

上記製造法において、原料として用いられる化合物(IX)は、例えば化合物(IV)と式： $R^{18}CN$

[式中の記号は前記と同意義を示す]で表されるシアナミド化合物とを塩基の存在下に反応させることによって製造することができる。

塩基としては、例えば3級アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルフォリン等)、芳香族アミン類(例、ピリジン、ピコリン、キノリン、イソキノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン等)、炭酸アルカリ金属(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、水酸化アルカリ金属(例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等)、アルカリ金属アルコキシド(例、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムn-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等)などが用いられる。

本反応は、通常溶媒中で行われる。該溶媒は、反応を阻害しない限りいかなる溶媒でもよく、例えばアルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、メトキシエタノール等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

シアナミド化合物の使用量は、化合物(IX)に対して、1~10当量、好ましくは1~5当量である。

塩基の使用量は、化合物 (IX) に対して、0.01～10 当量、好ましくは 0.1～5 当量である。

反応温度は、通常  $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は、通常 15 分間～24 時間、好ましくは、0.5～12 時間である

#### 【0025】

化合物 (I)、化合物 (II)、化合物 (III)、化合物 (IX)、化合物 (X)；および化合物 (I) または化合物 (IX) を製造する工程で用いられる各原料化合物が、上記の如く例示した置換基の種類に応じて塩基性化合物となる場合は、酸との塩を形成していてもよい。かかる酸としては、反応に支障を来たさないものであれば、何れの酸であってもよく、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、スルファミン酸等の無機酸；ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸などが挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離塩基へ変換してもよい。

一方、化合物 (I)、化合物 (II)、化合物 (III)、化合物 (IX)、化合物 (X)；および化合物 (I) または化合物 (IX) を製造する工程で用いられる各原料化合物が、上記の如く例示した置換基の種類に応じて酸性化合物となる場合は、塩基との塩を形成していてもよい。かかる塩基との塩としては、反応に支障を来たさないものであれば、何れの塩基との塩であってもよく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。塩基性アミ



ノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離酸へ変換してもよい。

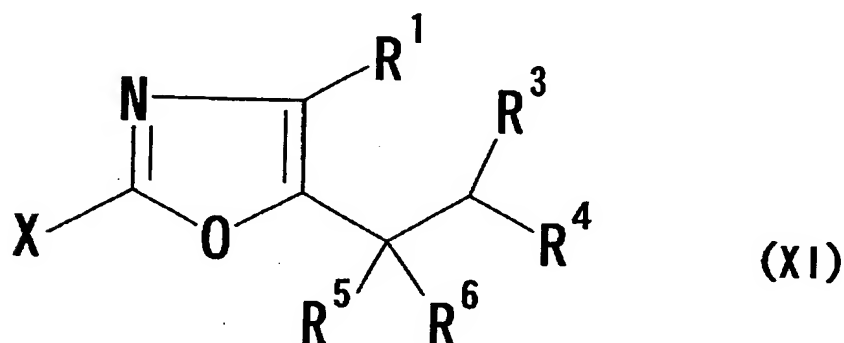
【0026】

本発明の製造法により得られる化合物 (III) および化合物 (X) は、例えば、特開平9-323983などに記載された糖尿病治療薬などの医薬品の合成中間体として有用であり、例えば、化合物 (III) または化合物 (X) を原料として用い、特開平9-323983に記載の方法またはこれに準じた方法に従って、特開平9-323983に記載のオキサゾール誘導体を製造することができる。

【0027】

例えば、化合物 (III) または化合物 (X) をハロゲン化反応に付すことによって、式

【化36】



[式中、Xはハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造することができる。

Xで示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素等が挙げられる。

化合物 (III) のハロゲン化反応は、通常ハロゲン化剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。また、過剰のハロゲン化剤を溶媒として用いてもよい。

ハロゲン化剤としては、例えばオキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リンなどが挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (III) または化合物 (X) に対して、1～50 当量、好ましくは 3～20 当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等)、エーテル類 (例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、~~テトラヒドロフラン、ジオキサン等~~)、ニトサル類 (~~例、アセトニトサル、~~プロピオニトリル等)、エステル類 (酢酸メチル、酢酸エチル等)、芳香族炭化水素類 (例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等)、ピリジン等が用いられる。これら溶媒は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 20℃～180℃、好ましくは、50℃～130℃である。

反応時間は、通常 30 分間～20 時間である。

#### 【0028】

化合物 (X) のハロゲン化反応は、例えば自体公知のザンドマイヤー反応、すなわちジアゾ化反応を行った後、ジアゾ基をハロゲン置換することによって行われる。

ジアゾ化反応は、通常ジアゾ化剤を用いて行われる。該ジアゾ化剤としては、例えば亜硝酸塩 (例、亜硝酸、亜硝酸ナトリウムなど)、亜硝酸アルキル類 (例、亜硝酸エチル、亜硝酸ブチル、亜硝酸アミル、亜硝酸イソアミルなど) などが挙げられる。また、塩化ニトロシルなどのハロゲン化ニトロシルも用いることができる。ジアゾ化剤の使用量は、化合物 (X) に対して約 1～10 モル当量である。

ジアゾ基のハロゲン置換は、例えば①ハロゲン化銅の存在下、または②塩酸あるいは臭化水素酸と銅粉末または銅塩との存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

ハロゲン化銅としては、例えば塩化銅 (I)、臭化銅 (I)、ヨウ化銅 (I)、塩化銅 (II)、臭化銅 (II)、ヨウ化銅 (II) などが挙げられる。銅塩としては、例えば硫酸銅、炭酸銅、酸化銅などが挙げられる。ハロゲン化銅、銅粉末または銅塩の使用量は、化合物 (X) に対して約 0.001～20 モル当量

である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、メトキシエタノール等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アセトン、ジメチルスルホキシド、リン酸、酢酸、水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常約 $-50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常約30分間～20時間である。

かくして得られる化合物(XI)は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、溶媒抽出、結晶化等により容易に単離することができ、再結晶することでさらに高純度の化合物が得られる。

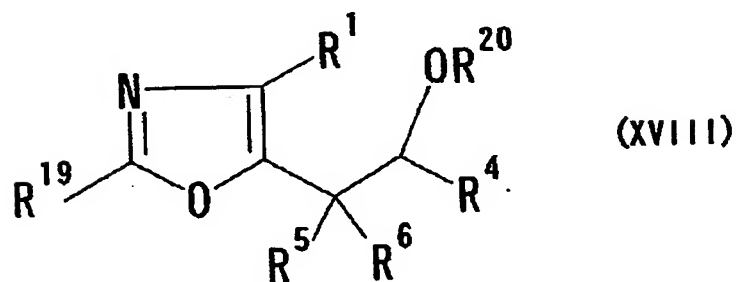
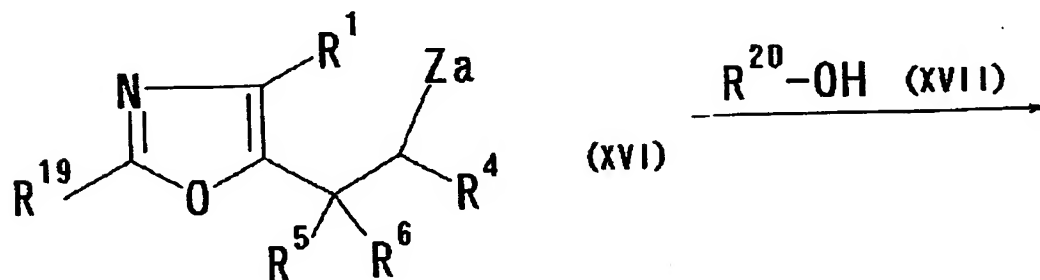
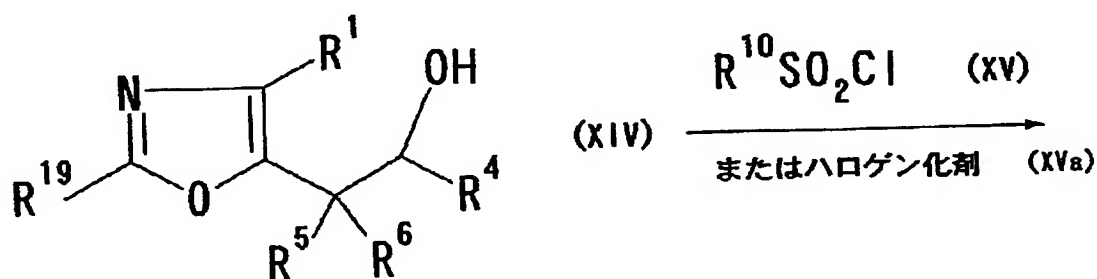
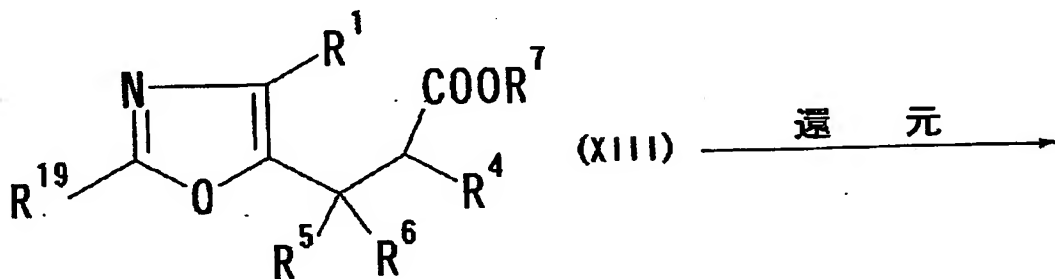
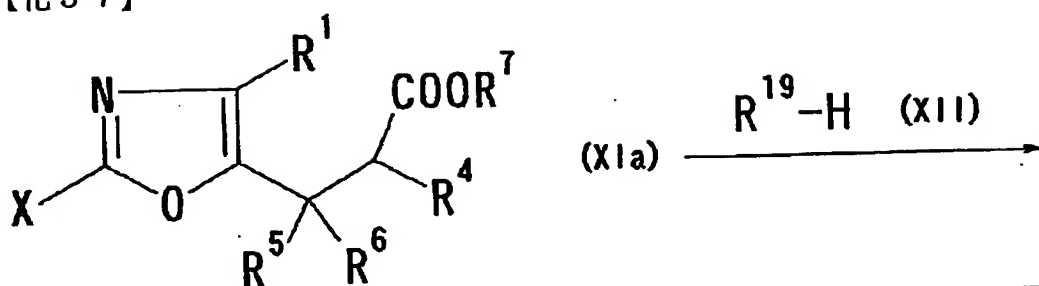
#### 【0029】

化合物(XI)のうち、 $R^3$ が $-\text{COOR}^7$  ( $R^7$ は前記と同意義を示す)である化合物、すなわち化合物(XIa)を、例えば以下の反応に付すことによって、糖尿病または糖尿病性合併症（例、腎症、網膜症、神経障害等）の予防治療薬として有用な化合物(XVIII)を製造することができる。

化合物(XVIII)は、そのまま、または自体公知の薬理学的に許容し得る担体などと混合し、錠剤、カプセル剤、注射剤などの製剤とした後、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対して安全に投与することができる。

化合物(XVIII)の投与量は、投与対象、投与ルートなどによっても異なるが、例えば成人に経口投与する場合、通常1回量として約 $0.05\sim 500\text{mg}/\text{kg}$ 体重、好ましくは約 $0.5\sim 100\text{mg}/\text{kg}$ 体重であり、この量を1日1～3回投与することが望ましい。

【化 37】



〔式中、 $\text{R}^{19}$ は窒素原子を介して結合する、置換されていてもよい含窒素複素環基を、 $\text{R}^{20}$ は置換されていてもよい炭化水素基を、 $\text{Za}$ はハロゲン原子（例、塩

素、臭素等) または  $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$  ( $\text{R}^{10}$  は、前記と同意義を示す) を、その他の記号は前記と同意義を示す]

### 【0030】

$\text{R}^{19}$  で示される「窒素原子を介して結合する、置換されていてもよい含窒素複素環基」に関し、「窒素原子を介して結合する含窒素複素環基」としては、例えば1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-1-イル、インドール-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-1-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-1-イルなどの5ないし10員の芳香族含窒素複素環基；および1-ピロリジニル、1-ピペリジル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1-ピペラジニル、ヘキサメチレンイミン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、チアゾリジン-3-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリン-1-イル、オキサゾリン-3-イル、チアゾリン-3-イル、オキサジン-4-イル等の5ないし7員の非芳香族含窒素複素環基等が挙げられるが、芳香族含窒素複素環基が好ましく、なかでも、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、ベンズイミダゾール-1-イル等が好ましく用いられる。

### 【0031】

上記した「窒素原子を介して結合する含窒素複素環基」は、置換可能な位置に、同一または異なった1~5個（好ましくは1~3個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記 $\text{R}^1$ として例示した「置換されていてもよい複素環基」における置換基が挙げられる。 $\text{R}^{19}$ は、特に好ましくは1ないし3個の $\text{C}_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい1-イミダゾリル基である。

## 【0032】

$R^{20}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 $R^1$ 等として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」が挙げられる。 $R^{20}$ は、特に好ましくは1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（好ましくはフェニル）である。

## 【0033】

まず、化合物(XIa)と化合物(XII)とを反応させることにより、化合物(XI II)を製造する。

本反応は、通常塩基の存在下に反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、前記化合物(IV)とシアナミド化合物との反応において用いられる塩基が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等）、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン等が挙げられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(XII)の使用量は、化合物(XIa)に対して、1～20当量、好ましくは1～5当量である。

塩基の使用量は、化合物(XIa)に対して、0.01～10当量、好ましくは0.1～5当量である。

反応温度は、通常20℃～180℃、好ましくは、80℃～140℃である。

反応時間は、通常15分間～20時間である。

## 【0034】

ついで、化合物(XIII)を還元反応に付すことによって化合物(XIV)を製造する。

本反応は、通常還元剤の存在下に反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素アルカリ金属（例、水素化ホウ素ナトリ

ウム、水素化ホウ素リチウム等)等の金属水素化物;水素化リチウムアルミニウム、ジヒドロビス(2-メトキシエトキシ)アルミン酸ナトリウム等の金属水素錯化合物;水素化トリフェニルスズ等の有機スズ化合物;ジボラン、置換ボランなどが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばアルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、メトキシエタノール等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-20℃~150℃、好ましくは、0℃~100℃である。

反応時間は、通常5分間~10時間である。

#### 【0035】

ついで、化合物(XIV)と化合物(XV)またはハロゲン化剤(Xva)とを反応させることにより、化合物(XVI)を製造する。

化合物(XV)の好適な例としては、例えばメタンスルフォニルクロリド(メシルクロリド)、トルエンスルフォニルクロリド(トシルクロリド)、ベンゼンスルフォニルクロリド等が挙げられる。ハロゲン化剤(Xva)の好適な例としては、例えばチオニルクロリド、チオニルブロミド、三塩化リン、三臭化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。

本反応は、通常塩基の存在下に反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば3級アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルフォリン等)、芳香族アミン類(例、ピリジン、ピコリン、キノリン、イソキノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等)、炭酸アルカリ金属(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)などが用いられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、エステル類（酢酸メチル、酢酸エチル等）等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (XV) またはハロゲン化剤 (XVa) の使用量は、化合物 (XIV) に対して、1～5 当量である。

塩基の使用量は、化合物 (XIV) に対して、0.01～10 当量、好ましくは0.1～5 当量である。

反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常5分間～20時間である。

#### 【0036】

さらに、化合物 (XVI) と化合物 (XVII) とを反応させることにより、化合物 (XVIII) を製造する。

本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、塩基の存在下に行われる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

塩基としては、前記化合物 (XIa) と化合物 (XII) との反応において用いられる塩基が挙げられる。

化合物 (XVII) 及び塩基の使用量は、化合物 (XVI) に対して、それぞれ1～10 当量、好ましくは1～5 当量である。

反応温度は、通常 $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ であ



る。

反応時間は、通常30分間～20時間である。

本反応において、反応の促進を目的として、相関移動触媒（PTC）を用いることが好ましい。相関移動触媒としては、例えばテトラエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、セチルベンジルジメチルアンモニウムクロリドなどが挙げられる。

相関移動触媒の使用量は、例えば化合物（XVI）に対して、0.001～5当量である。

#### 【0037】

また、化合物（XVIII）は、化合物（XIV）と化合物（XVII）とを自体公知のミツノブ反応に付すことによっても製造することができる。

本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、有機リン化合物および親電子剤の存在下に行われる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば前記化合物（XVI）と化合物（XVII）との反応において用いられる悪影響を及ぼさない溶媒が挙げられる。

有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。

親電子剤としては、例えばアソジカルボン酸ジエチル、アソジカルボン酸ジイソプロピル、アソジカルボニルジピペラジンなどが挙げられる。

有機リン化合物および親電子剤の使用量は、例えば化合物（XVIII）に対して、1～5当量である。

反応温度は、通常 $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常30分間～20時間である。

#### 【0038】

前記化合物（XIII）、（XIV）、（XVI）および（XVIII）は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、溶媒抽出、結晶化等により容易に単離することができ、再結晶することでさらに高純度の化合物が得られる。また、化合物（XIII）、（XI

V) および (XVI) は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

前記化合物 (XI) および化合物 (XVIII) を製造する工程で用いられる各原料化合物は、前記化合物 (I) 等と同様にして、酸または塩基との塩を形成していてもよい。

【0039】

#### 【発明の実施の形態】

以下に実施例および参考例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれによって限定されるものではない。

【0040】

#### 【実施例】

##### 実施例 1

2-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル) プロピオン酸メチル

4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン (794.3 g) のアセトニトリル (2383 mL) 溶液に氷冷下、10℃以下で濃硫酸 (1195 g) を滴下した。ついでアクリル酸メチル (731 mL) を10℃以下で加えて、氷浴をはずして室温で3時間攪拌した。氷冷下20℃以下で、水 (7.94 L) を加えた。析出した結晶をろ取し、1%重曹水、水、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、2-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル) プロピオン酸メチルを得た (1017.8 g; 収率89%)。メタノールから再結晶して無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{13}H_{12}ClNO_4$  として

計算値: C, 55.43; H, 4.29; N, 4.97

実測値: C, 55.23; H, 3.99; N, 5.08

NMR( $CDCl_3$ ): 2.70(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.98(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.65(3H, s), 7.42(5H, s), 10.37(1H, s)

##### 実施例 2

4-(4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル)-4-フェニル-2-ブタノン

4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン (1.61 g)、ベンザルアセトン (1.46 g) のアセトニトリル (20 ml) 溶液にメタンスルホン酸 (0.96 g) を滴下した。得られる混合液を室温で30分攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出した。溶媒を留去し、イソプロピルエーテルから結晶化し、4-(4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル)-4-フェニル-2-ブタノンを得た (2.65 g; 収率86.3%)。エタノールから再結晶して無色結晶を得た。

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  として

計算値: C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56

実測値: C, 74.28; H, 5.72; N, 4.52

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 2.16(3H, s), 3.02(1H, dd,  $J=17.7$  and 6.0Hz), 3.34(1H, dd,  $J=17.7$  and 8.4Hz), 4.67(1H, dd,  $J=8.4$  and 6.0Hz), 7.21-7.50(10H, m), 10.10(1H, s)

【0041】

### 実施例 3

2-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル) プロピオン酸メチル

4-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン (3.00 g) アクリル酸メチル (1.52 mL) をメタノール (15 mL) に溶解し、28%ナトリウムメトキシド ( $\text{NaOMe}$ ) のメタノール溶液 (0.30 mL) を添加した。得られる混合液を、還流下、2時間攪拌後、溶媒を減圧濃縮した。残留物にトルエン (21 mL)、水 (21 mL) を加えて、室温で1時間攪拌した。5℃以下に冷却して1時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、水 (21 mL)、イソプロピルエーテル (21 mL) で順次洗浄した。50℃で減圧乾燥し、微紫色結晶として表題化合物を得た (2.85 g; 収率66.0%)。本品のNMRは実施例1で得られた化合物と良く一致した。

### 実施例 4

5-(3-オクソ-1-フェニルブチル)-4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン

4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン (1.61 g)、ベンザルアセトン (1.46 g) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、メタンスルホン酸 (0.96 mL) を添加した。得られる混合液を、室温で 1 時間攪拌後、反応液に水 (100 mL)、酢酸エチル (100 mL) を加えた。有機層を分取し、水 (50 mL) で 2 回洗浄後、減圧濃縮して油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出した。溶媒を留去し、得られた油状物質にイソプロピルエーテル (50 mL) を加えて結晶化させ、室温で 1 時間攪拌した。結晶をろ取し、イソプロピルエーテル (20 mL) で洗浄し、白色結晶として表題化合物を得た (2.65 g; 収率 86.3%)。

元素分析値  $C_{19}H_{17}NO_3$  として

計算値: C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56.

実測値: C, 74.28; H, 5.72; N, 4.52.

NMR( $CDCl_3$ ): 2.16 (3H, s), 3.02 (1H, dd,  $J=17.7$  and 6.0 Hz), 3.34 (1H, dd,  $J=17.7$  and 8.4 Hz), 4.67 (1H, dd,  $J=8.4$  and 6.0 Hz), 7.21-7.50 (10H, m), 10.10 (1H, s).

【0042】

#### 実施例 5

2-(4-(4-メトキシフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル) プロピオン酸メチル

4-(4-メトキシフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン (1.00 g)、アクリル酸メチル (0.94 mL) をトルエン (20 mL) に溶解し、ボロントリフルオライドエーテラート (1.31 mL) を添加した。得られる混合液を 90℃ に加熱して 2 時間攪拌後、溶媒を減圧濃縮して油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出した。溶媒を留去し、得られた油状物をエタノールから結晶化させ、ついでイソプロピルエーテル (10 mL) を添加し、5℃ 以下で 1 時間攪拌した。結晶をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、灰白色結晶として表題化合物を得た (0

.30 g ; 収率20.7%)。

元素分析値  $C_{14}H_{15}NO_5$ として

計算値 : C,60.64 ; H,5.45 ; N,5.05.

実測値 : C,60.38 ; H,5.25 ; N,4.99.

NMR( $CDCl_3$ ): 2.68 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.97 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.67 (3H, s),  
3.83 (3H, s), 6.97 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 10.13 (1H, s).

#### 実施例 6

2-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル)プロピオン酸メチル

4-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン(3.0g)をメタノール(30mL)に溶解し、アクリル酸メチル(1.66mL)、トリエチルアミン(2.14mL)を添加した。得られる混合液を、還流下、6時間攪拌後、溶媒を減圧濃縮し、イソプロパノール(9 mL)、イソプロピルエーテル(21 mL)を加えて室温で一晩静置後、5℃以下に冷却して1時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、イソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物を得た(2.81 g ; 収率65.0%)。

【0043】

#### 実施例 7

4-クロロフェニル-5-(1-メチル-3-オクソブチル)-2-オクソ-4-オキサゾリン

4-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン(1.0g)、3-ペンテン-2-オン(0.75 mL)をメタノール(30 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.71 mL)を加え、還流下に15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、イソプロピルエーテル(20 mL)を加えて結晶化させた。結晶をろ取り、イソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄褐色結晶として表題化合物を得た(1.14 g ; 収率79.7%)。

元素分析値  $C_{14}H_{14}NO_3Cl$ として

計算値 : C,60.11 ; H,5.04 ; N,5.01.

実測値 : C,59.84 ; H,5.04 ; N,5.02.

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.27(3H, d, J=6.9Hz), 2.17(3H, m), 2.71(1H, dd, J=17.9 and 6.3 Hz), 2.96(1H, dd, J=17.9 and 7.6 Hz), 3.51-3.58(1H, m), 7.43-7.51(4H, m), 10.25(1H, s).

#### 実施例 8

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)オキサゾール (584 mg)、アクリル酸メチル (0.81 mL) のジクロロメタン (5.8 mL) 溶液に、氷冷下、四塩化チタン (TiCl<sub>4</sub>) (0.99 mL) を滴下した。得られる混合液を室温に戻して6時間攪拌後、溶媒を留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、溶媒を留去した。残留物をイソプロピルエーテル-酢酸エチルから結晶化させた (209 mg; 収率 51.3%)。イソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶し、淡黄色結晶として表題化合物を得た。

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NCIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値: C, 55.62; H, 4.67; N, 9.98.

実測値: C, 55.48; H, 4.52; N, 10.00.

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.67(2H, t, J=7.8Hz), 3.09(2H, t, J=7.8Hz), 3.68(3H, s), 4.69(2H, bs), 7.36(2H, d, J=8.6Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz)

【0044】

#### 実施例 9

2-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル)プロピオン酸メチル

反応容器内で、4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン 5.00gをアセトニトリル15mlに懸濁した後、反応容器内のガスを窒素ガスに置換した。得られる懸濁液を冷却し、濃硫酸7.53gを2~10℃で滴下した。次いでアクリル酸メチル4.41gを2~3℃で滴下した。得られる混合液を20~30℃で1.5時間攪拌した後、メタノール15mlを22~25℃で滴下し、冷却後5~8℃で水を滴下した。析出した結晶をろ取り、水25ml、1%炭酸水素ナトリウム水25ml、水25ml、ジイソプロピルエーテル25mlで洗浄後、40℃で7時間減圧乾燥し、表題化合物 5.72g(収

率79.4%)を淡赤白色結晶として得た。

【0045】

参考例 1

4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン

4-クロロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン (3.41 g)、シアン酸カリウム (3.25 g)、イソプロパノール (15 mL) の混合物に50℃で、酢酸 (2.88 g) を滴下した。得られる混合液を50℃で5時間攪拌した後、水 (34 mL) を加えた。析出した結晶をろ取し、水ついでイソプロピルエーテルで洗浄して、4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン (3.33 g; 収率85.1%) を得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ): 7.50(2H, d, J=8.6Hz), 7.58(2H, d, J=8.6Hz), 7.73(1H, s), 1.39(1H, bs)

参考例 2

4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン

参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。収率 64.1%

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.13(1H, s), 7.26-7.44(5H, m)

【0046】

参考例 3

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル) オキサゾール

4-クロロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン (17.06 g)、シアナミド (5.04 g)、メタノール (170 mL) の混合物に氷冷下28%ナトリウムメトキシドを滴下した。得られる混合液を室温に戻して2時間攪拌した後、水 (34 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘプタン (1:2) で溶出し、表題化合物を黄色結晶として得た (2.84 g; 収率14.6%)。酢酸エチル-n-ヘプタンから再結晶し黄色結晶を得た。

元素分析値 C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 55.54; H, 3.63; N, 14.39

実測値: C, 55.49; H, 3.61; N, 14.35

NMR(DMSO- $d_6$ ): 6.76(2H, bs), 7.42(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.65(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.92(1H, s)

【 0 0 4 7 】

参考例 4

2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メ  
チル

4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-プロピオン酸メチル (823.7g)、オキシ塩化リン (1090mL) の混合物にピリジン (235.5 mL) を加え、90℃で8時間攪拌し、一夜室温に放置した。得られる混合物をアセトニトリル (2471mL) で希釈した溶液を、水 (8237mL) 中に35℃以下で滴下し、さらに水 (4119mL) を加えた。析出した結晶をろ取し、表題化合物を得た (805.4g, 収率: 91.7%)。

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 2.74 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.19(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.69(3H, s), 7.37-7.42(2H, m), 7.56-7.60(2H, m)

参考例 5

4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル

2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル (805.4g)、2-メチルイミダゾール (1101.7g)、ジメチルスルホキシド (2416mL) の混合物を110℃で8時間攪拌した。得られる混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を5%食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、残留物を加熱下に酢酸エチル (1611mL) に溶解し、30℃でn-ヘプタン (4832mL) を加えた。析出した結晶をろ取し、酢酸エチル-n-ヘプタン (1:3) で洗浄し、表題化合物を得た (716.6g, 収率: 77.2%)。

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 2.76-2.81(5H, m), 3.27(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.70(3H, s), 7.00(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.41-7.45(3H, m), 7.62-7.66(2H, m)

【 0 0 4 8 】

参考例 6

4-(4-クロロフェニル)-5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(2-



メチルイミダゾール-1-イル) オキサゾール

4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル (716.6g) のトルエン (7166ml) 溶液に 5℃以下でジヒドロビス(2-メトキシエトキシ)アルミン酸ナトリウム (70%トルエン溶液、957.6g) を4時間かけて滴下した。反応液に10%ロッシェル塩水溶液 (7166ml) を10℃以下で滴下し、析出した結晶をろ取した。得られる結晶を、10%ロッシェル塩、水で洗浄後、減圧乾燥した。残留物を、酢酸エチル (717ml) とイソプロピルエーテル (2866ml) の混合液に懸濁し、懸濁液を室温で3時間攪拌した。得られる結晶をろ取し、表題化合物を得た (509g、収率: 77.3%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.98-2.35(2H, m), 2.76(3H, s), 3.06(2H, t, J=7.7Hz), 3.76(2H, t, J=6.0Hz), 6.98(1H, d, J=1.5Hz), 7.39-7.46(3H, m), 7.63-7.66(2H, m)

#### 参考例 7

4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)-5-(3-(2-メチルフェノキシ)プロピル)オキサゾール

4-(4-クロロフェニル)-5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)オキサゾール (509g)、トリエチルアミン (254.6ml) のトルエン (4072ml) 溶液に、10℃以下でメタンсульフォニルクロリド (136.4ml) を滴下した。10分後、得られる混合物にo-クレゾール (248.0ml) 及びテトラブチルアンモニウムブロミド (25.8g) を加え、さらにNaOH(255g)を水 (1018ml) に溶解した溶液を加えて1時間加熱還流した。冷却後トルエン層を分取し、1N NaOH水溶液 (4072ml×3) ついで5% NaCl水溶液で洗浄溶媒を留去した。得られた結晶をエタノール-水(9:1)から再結晶し、表題化合物を得た (595.6g、収率: 91.2%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.24-2.31(5H, m), 2.75(3H, s), 3.18 (2H, t, J=7.6Hz), 4.06(2H, t, J=5.7Hz), 6.76(1H, d, J=8.1Hz), 6.85-6.90(1H, m), 6.98 (1H, d, J=1.7Hz), 7.11-7.17(2H, m), 7.33-7.36(2H, m), 7.41 (1H, d, J=1.6Hz), 7.59-7.62(2H, m)

元素分析値C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Clとして

計算値: C, 67.73 ; H, 5.44 ; N, 10.30.

実測値 : C, 67.63 ; H, 5.38 ; N, 10.30.

【0049】

参考例 8

2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メ  
チル

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メ  
チル (201mg) の 48% HBr 水溶液に水 (4mL) を加え、氷冷下  $\text{NaNO}_2$  (60mg)  
の水 (0.1mL) 溶液を滴下した。得られる混合液を 1 時間攪拌後、水を加えて酢酸  
エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル  
クロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1) で溶出し、表題化  
合物を得た。

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.77 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.71 (3H, s), 7  
.48 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.99 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

【0050】

参考例 9

4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)-  
5-(3-(2-メチルフェノキシ)プロピル)オキサゾール

4-(4-クロロフェニル)-5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(2-  
メチルイミダゾール-1-イル)オキサゾール 10.00g をテトラヒドロフラン 100m  
l に懸濁し、得られる懸濁液にジイソプロピルエチルアミン 6.11g を加えた。10℃  
以下を保ちながら、メタンスルホニルクロリド 5.41g を滴下し、得られる混合  
液を 40 分攪拌した後、*o*-クレゾール 5.11g を加えた。NaOH 5.0g、テトラブチルア  
ンモニウムブロミド 0.51g を水 20ml に溶解して得られる溶液を反応液に加えた。

得られる混合液を加熱還流下 2 時間攪拌後、約 35℃ に冷却して分液した。有機  
層を、1N-NaOH 水 50ml で 3 回、5% 食塩水 50ml で 1 回洗浄後、減圧濃縮した。濃縮残  
留物にメタノール変性エタノール-酢酸エチル (1 : 1) 混液 25ml を加え、加熱溶解  
した。得られる溶液を室温で攪拌して晶出させ、同温度で 1 時間攪拌した。さら  
に、水 25ml を滴下後、10℃ 以下で 1 時間攪拌した。結晶をろ取し、メタノール変  
性エタノール-水 (8 : 2) 混液 50ml、メタノール変性エタノール-水 (1 : 9) 混液 50ml

で洗淨後、45℃で減圧乾燥して、表題化合物11.31g(収率88.0%)を淡黄白色結晶として得た。

得られた結晶10.00gをメタノール変性エタノール-水(9:1)混液40mlに約70℃に加熱溶解した。得られる溶液に活性炭0.5gを加えた後、10分間攪拌した。ついで、活性炭をろ過により除去し、メタノール変性エタノール-水(9:1)混液10mlで洗淨した。ろ液を室温まで約1時間かけて冷却して晶出させ、さらに10℃以下で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、メタノール変性エタノール-水(9:1)混液50ml、水 50mlで洗淨後、50℃で減圧乾燥して、表題化合物の純品 9.40g(収率94.0%)をほとんど白色の結晶として得た。

【 0 0 5 1 】

【発明の効果】

本発明の製造法によれば、5位が無置換のオキサゾールに直接的な炭素-炭素結合を生成することが可能であり、本発明は、オキサゾールの5位に炭素-炭素結合を生成するための、安価かつ簡便で、工業的に有利な製造法を提供する。また、本発明の製造法によれば、オキサゾール環を構築する前に、炭素置換基を導入する必要がないので、原料に制限されることなく、種々の5-置換オキサゾール誘導体を合成することが可能である。

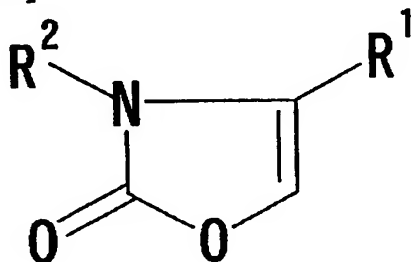
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】 オキサゾールの5位に炭素-炭素結合を生成するための、安価かつ簡便で、工業的に有利な製造法を提供する。

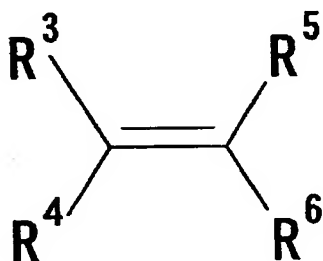
## 【解決手段】 式

## 【化1】



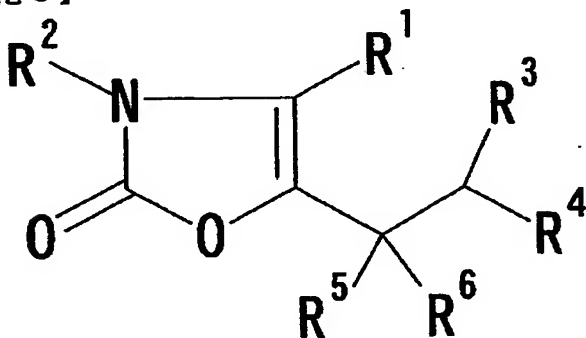
【式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す】で表される化合物またはその塩と式

## 【化2】



【式中、 $R^3$ は電子吸引基を、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す】で表される化合物またはその塩とを酸または塩基の存在下に反応させることを特徴とする、式

## 【化3】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法。

【選択図】なし

---

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

---

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社